

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Psychoprotektive Effekte von Östrogenen

Riecher-Rössler A

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (2), 152-156

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Psychoprotektive Effekte von Östrogenen

A. Riecher-Rössler

Kurzfassung: Aus der Grundlagenforschung wie auch aus verschiedenen klinischen Studien ist zu vermuten, dass Östrogene, insbesondere das weibliche Sexualhormon 17- β -Estradiol, zahlreiche neuro- und psychoprotektive Eigenschaften haben.

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über diese Eigenschaften und über den möglichen Einfluss von Östrogenen auf psychische Erkrankungen – fokussiert auf depressive und psychotische Störungen. Ausgehend davon wird diskutiert, inwieweit der therapeutische Einsatz von Östrogenen bei psychischen Störungen berechtigt sein kann. Dabei wird auf die potenziel-

len Risiken der Östrogengabe im Lichte neuerer Studien kritisch eingegangen. Alternativen werden diskutiert und der erhebliche Forschungsbedarf auf diesem Gebiet aufgezeigt.

Schlüsselwörter: Östrogene, Estradiol, Depression, Schizophrenie, Hirnfunktion

Abstract: Psychoprotective Effects of Estrogens. Basic research as well as clinical studies imply that estrogens, especially the female sexual hormone 17- β -estradiol, show numerous neuro- and psychoprotective effects.

This article reviews these effects and the potential influence of estrogens on the mental state – focusing on depressive and psychotic disorders. Based on this it is discussed to what extent a therapeutic use of estrogens in mental disorders can be justified. In this context, the potential risks of estrogen therapy, as shown by recent studies, are critically evaluated. Alternatives are discussed and the tremendous need for more research in this area is shown. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (2): 152–6.**

Key words: estrogens, estradiol, depression, schizophrenia, brain function

■ Einleitung

Immer wieder werden bei Frauen Schwankungen ihres psychischen Befindens in Zusammenhang mit Schwankungen des Sexualhormonspiegels beobachtet, so etwa im Laufe des Menstruationszyklus, in der Schwangerschaft und Postpartalzeit oder in der Perimenopause. Gleichzeitig ist aus der Grundlagenforschung bekannt, dass Östrogene zahlreiche neuro- und psychoprotektive Eigenschaften haben. Im Folgenden soll deshalb genauer aufgezeigt werden, wo möglicherweise Zusammenhänge zwischen Östrogenspiegel und psychischem Befinden zu vermuten sind und wie diese allenfalls therapeutisch genutzt werden können.

■ Östrogene und Hirnfunktion

Heute wissen wir, dass Östrogene, und vor allem 17- β -Estradiol (das natürliche Östrogen, das die stärkste Aktivität im Gehirn zeigt), zahlreiche neuro- und psychoprotektive Effekte haben (Übersichten bei [1–5]). So gibt es Hinweise darauf, dass sie den zerebralen Blutfluss und den Glukose-Metabolismus, das neuronale Wachstum und die Myelinisierung verbessern, die Synapsendichte und -plastizität im Gehirn erhöhen, die neuronale Konnektivität verbessern, antioxidativ wirken und den neuronalen Zelltod hemmen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sie deutliche Effekte auf die Gehirndifferenzierung in der Hirnentwicklung haben, insbesondere während der späten Gestation und der frühen postnatalen Periode. Schließlich sind sie sehr wichtig für die Aufrechterhaltung normaler Hirnfunktionen während des Alterns, etwa der Gedächtnisfunktionen [6, 7].

Was die Wirkmechanismen der Östrogene betrifft, so ist inzwischen bekannt, dass diese nicht nur auf die Genexpression wirken, sondern auch nichtgenomische schnelle Membran-

effekte haben, was auch die unterschiedliche Latenzzeit der Effekte erklärt. Sie modulieren die verschiedensten Neurotransmittersysteme im Gehirn, etwa das serotonerge, das dopaminerge, das glutamaterge, das noradrenerge und das cholinerge [1, 3, 8–11]. Bekannt sind inzwischen wenigstens 2 Subtypen von Östrogenrezeptoren, nämlich der Östrogenrezeptor- α und der Östrogenrezeptor- β , die von verschiedenen Genen transkribiert werden [3]. Wie Autopsiestudien zeigen, wird die Östrogenrezeptor- α -Messenger-RNA v. a. in ganz bestimmten Regionen des menschlichen Gehirns wie der Amygdala, dem Hypothalamus, dem zerebralen Kortex und dem Hippokampus exprimiert. Diese Regionen sind nicht nur mit neuroendokrinen Funktionen assoziiert, sondern auch mit Emotionen, Gedächtnis und Kognition [12].

Schon in den 1980er-Jahren war entdeckt worden, dass Östrogene durchaus nicht nur endokrine Funktionen haben, sondern dass es auch Östrogenrezeptoren im limbischen System gibt, was auf eine Beeinflussung der psychischen Funktionen durch Östrogene hinwies.

Klinisch gibt es inzwischen Hinweise auf die verschiedensten positiven Effekte der Östrogene, insbesondere des 17- β -Estradiols auf das psychische Befinden. Vermutet wird u. a. eine antipsychotische Wirkung (Reviews [13, 14]), eine Verbesserung affektiver Symptome (Reviews [13, 15]), die Reduktion aggressiven und suizidalen Verhaltens [16] (Review [14]), eine stressprotektive Wirkung [17, 18] sowie eine Verbesserung kognitiver Funktionen (Reviews [3, 19]). Fink et al. bezeichneten die Östrogene wegen dieser zahlreichen positiven Effekte als „Psychoschutz der Natur“ [20] (Tab. 1).

■ Weiblicher Lebenszyklus

Das Leben von Frauen ist durch zahlreiche hormonelle Umstellungen geprägt, die auch die Hirnfunktionen beeinflussen. Während der Pubertät kommt es bei Mädchen zur physiologischen Östrogenproduktion in den Ovarien. Im Laufe des Erwachsenenlebens unterliegt die Frau zyklischen Schwankungen ihres Östrogenspiegels mit jeweils niedrigen Spiegeln in der prämenstruellen und menstruellen Zeit und hohen Spiegeln in der intermenstruellen Zeit. In Zeiten von Schwangerschaften steigen die Östrogenspiegel auf etwa das 100-Fache

Eingelangt am 30. April 2009; angenommen am 24. September 2009; Pre-Publishing Online am 14. Dezember 2009

Aus der Psychiatrischen Poliklinik, Universitätsspital Basel

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Anita Riecher-Rössler, Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel; E-Mail: RiecherA@uhbs.ch

der Norm an, um dann mit der Entbindung innerhalb weniger Tage auf subnormale Werte abzufallen [21]. Schließlich erreicht die Frau im Klimakterium eine Phase, die von unregelmäßigen Zyklen und starken Schwankungen der physiologischen Östrogenproduktion geprägt ist und sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Im Alter von etwa 51–52 Jahren sistiert im Mittel bei westeuropäischen Frauen die Regelblutung, die Menopause tritt ein. Damit kommt auch die physiologische Östrogenproduktion nahezu ganz zum Erliegen.

Weitere hormonelle Umstellungen im Sinne eines Estradiolabfalls können medikamentös, operativ oder durch Abort ausgelöst werden.

■ Östrogene und Depression

Einer der interessantesten und stabilsten epidemiologischen Befunde zur Depression ist derjenige des Geschlechtsunterschiedes: Die Prävalenz depressiver Störungen ist bei Frauen 2–3× so hoch wie bei Männern. Für diesen Geschlechtsunterschied gibt es sicherlich vielfältige psychosoziale Erklärungen [32]. Immer wieder wurde aber auch beobachtet, dass milde depressive Symptome, emotionale Labilität und Irritabilität einen Zusammenhang mit der Fluktuation des Östrogenspiegels zeigen [15, 33, 34].

Prämenstruelles Syndrom und Suizidalität

Es kommt im Laufe des Menstruationszyklus bei etwa 30 % aller Frauen zu einem prämenstruellen Syndrom, das meist mit depressiver Verstimmung einhergeht. Hier scheinen der Östrogenabfall, der dem mittzyklischen Östrogen-Peak folgt, wie auch die Östrogen-Progesteron-Balance eine wichtige Rolle zu spielen [31].

Auch Suizidalität ist möglicherweise durch den Zyklus beeinflusst. So konnten wir in einer Studie an 88 konsekutiven Aufnahmen einer medizinischen Notfallstation zeigen, dass signifikant mehr Frauen ($p \leq 0,005$) in der perimenstruellen Niedrigöstrogenphase ihren Suizidversuch begangen hatten als in der intermenstruellen Hochöstrogenphase [35].

Postpartale Depression

40 % aller Wöchnerinnen leiden am so genannten postpartalen Blues [34], einer Stimmungslabilität, die in den Tagen nach der Geburt auftritt und mit Normalisierung des Östrogenspiegels innerhalb von Tagen relativ rasch wieder remittiert. In den ersten Wochen nach der Entbindung scheint möglicherweise auch die Inzidenz krankheitswertiger Depressionen erhöht zu sein, auch wenn viele postpartale Depressionen unabhängig vom Östrogenspiegel auftreten [34]. Schließlich scheint die Postpartalzeit mit einem exzessiv erhöhten Psychoserisiko einherzugehen [34]. Auf Psychosen, die generell ebenfalls eine gewisse Abhängigkeit vom Östrogenspiegel zeigen, soll weiter unten eingegangen werden.

Zwar spielen bei allen postpartalen Störungen auch psychosoziale Ursachen eine wichtige Rolle, gerade beim postpartalen Blues und bei der postpartalen Psychose spricht aber die exzessive Häufung in dieser Zeit doch auch für eine hohe Relevanz eines kurz wirkenden biologischen Faktors wie etwa

Tabelle 1: Neuro- und psychoprotektive Effekte der Östrogene, insbesondere des 17- β -Estradiols

- Verbesserung des zerebralen Blutflusses [4, 13, 14, 21]
- Verbesserung des Glukosemetabolismus [4, 13, 14, 21]
- Verbesserung des neuronalen Wachstums und der Myelinisierung [4, 13, 14, 21]
- Erhöhung der Synapsendichte und -plastizität [4, 13, 14, 21]
- Verbesserung der neuronalen Konnektivität [4, 13, 14, 21]
- Antioxidative Wirkung [4, 13, 14, 21]
- Verhinderung des neuronalen Zelltods [4, 13, 14, 21]
- Östrogenrezeptoren im limbischen System [3, 22–24]
- Östrogene modulieren verschiedene Neurotransmittersysteme (u. a. Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, γ -Aminobuttersäure [GABA]) und reduzieren die Monoaminoxidase- (MAO-) Aktivität [15, 20, 25–27]
- Östrogene haben im Gehirn genomische und nicht-genomische Effekte [3, 10, 11]
- Bei Labortieren haben Östrogene ähnliche Effekte wie Neuroleptika [14, 21]
- Verbesserung affektiver Symptome [14, 15, 21]
- Antipsychotische Effekte? [14, 21, 28–30]
- Verbesserung aggressiven und suizidalen Verhaltens? [14, 16, 21]
- Schutz vor Stress (E2/HRT)? [17, 18]
- Verbesserung kognitiver Funktionen (E2/HRT)? [3, 6, 7, 19]

der hormonellen Veränderungen. Dabei spielen wahrscheinlich nicht nur die Östrogene, sondern z. B. auch das Progesteron eine Rolle.

Einige – allerdings noch nicht kontrollierte – Interventionsstudien haben einen positiven Effekt von Östrogengaben bei postpartaler Depression und Psychose gezeigt. So wurde bei postpartaler Depression eine signifikante Besserung sowohl durch eine transdermale als auch durch eine sublinguale Östrogensubstitution erreicht [34, 36].

Perimenopausale Depression

Insbesondere den Gynäkologen bekannt sind auch die milden depressiven Verstimmungen und die erhöhte emotionale Labilität und Irritabilität einiger Frauen in der Perimenopause, also in der Zeit abfallender Hormonspiegel [4]. Neuere Studien zeigen, dass auch die Inzidenz und Prävalenz schwerer krankheitswertiger Depressionen in der Perimenopause ansteigen [37, 38], und zwar in Korrelation mit den hormonellen Schwankungen, was sehr stark für die biologische Verursachung dieses Anstiegs spricht. In der Postmenopause dagegen scheint die Prävalenz der Depression bei Frauen stabil zu bleiben oder sogar abzusinken (Übersicht bei [4, 35]).

Interventionsstudien mit Östrogenen bei peri- und postmenopausaler Depression zeigen eine gute therapeutische Wirksamkeit, insbesondere bei operativ bedingter Menopause (Übersichten bei [15, 35]), aber auch bei physiologisch auftretender Menopause. So haben Zweifel und O'Brien 1997 [39] 26 Studien einer Metaanalyse unterzogen und konnten zeigen, dass Östrogene zumindest bei milden depressiven Symptomen hilfreich sind, und zwar vor allem in der Perimenopause, weniger in der Postmenopause. Neuere Studien zeigen auch eine Effektivität von Östrogengaben bei schwereren perimenopausalen Depressionen, die die DSM-Kriterien erfüllen (Übersicht bei [35]).

■ Östrogene und schizophrene Psychosen

Auch gibt es zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Östrogenen und schizophrenen Psychosen.

In der Geschlechtsreife scheint es möglicherweise durch die Wirkung der physiologischen Östrogene bei Frauen zu einer Verzögerung des Erkrankungsbeginns zu kommen. Wie wir in der ABC-Studie zeigen konnten [40, 41], haben Frauen einen deutlich späteren Erkrankungsbeginn als Männer, haben jedoch einen zweiten Erkrankungsgipfel nach dem 45. Lebensjahr. Dieser Befund könnte dadurch erklärt werden, dass die Östrogene bis zum 45. Lebensjahr einen gewissen Schutz vor dem Ausbruch der Erkrankung geben, einen Schutz, der ab dem 45. Lebensjahr durch das physiologisch langsame Sistieren der Estradiolproduktion nachlässt, sodass es danach zu einem „Nachholeffekt“ bei vulnerablen Frauen kommt.

Auch konnten wir z. B. in einer klinischen Studie zeigen, dass schizophreniekranken Frauen in der Niedrigöstrogenphase des Menstruationszyklus (prä- und perimenstruell) signifikant häufiger stationär aufgenommen werden müssen als in der Hochöstrogenphase des Zyklus. Ferner scheint sich während des Krankenhausaufenthaltes die Symptomatik zu bessern, wenn der Estradiolspiegel steigt und umgekehrt [21].

Die Spätschizophrenie, also die Schizophrenie mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr, ist bei Frauen nicht nur doppelt so häufig wie bei Männern, Frauen mit Spätschizophrenie leiden offensichtlich auch an einer signifikant schwereren Symptomatik und einem schlechteren Erkrankungsverlauf [42]. Es scheint also, dass der Verlust der physiologischen Estradiolproduktion nicht nur zu einem vermehrten Krankheitsausbruch in dieser Altersgruppe nach 45 führt, sondern auch zu einer vergleichsweise schwereren Erkrankung.

Andere Autoren konnten zeigen, dass junge schizophreniekranken Frauen deutlich weniger Neuroleptika benötigen als ältere Frauen oder Männer derselben Altersgruppe – auch unter Kontrolle des Körpergewichts. Chronische Psychosen scheinen sich während der Schwangerschaft zu bessern, wenn der Östrogenspiegel etwa 100-fach erhöht ist. Nach der Entbindung dagegen, wenn dieser plötzlich wieder auf Normalwerte abfällt, scheint das Psychoserisiko auf das ca. 20-Fache (!) gesteigert (Überblick bei [21]).

Östrogeninterventionsstudien bei Frauen mit Psychosen

Kulkarni et al. [28, 43, 44] haben bei akut psychotischen Frauen zeigen können, dass sich durch eine adjuvante Östrogengabe zusätzlich zu Standard-Neuroleptika eine raschere Symptombesserung erzielen lässt. Einen ähnlichen Effekt berichteten Lindamer et al. [45] über eine postmenopausale Frau. Leider gibt es keine kontrollierte Interventionsstudie an einer größeren Patientinnenzahl dieser Altersgruppe. Lindamer et al. konnten aber zeigen, dass postmenopausale schizophreniekranken Frauen, die aus medizinischer Indikation eine Östrogensubstitution erhielten, weniger Minussymptomatik aufwiesen und eine signifikant geringere Neuroleptikadosis benötigten [46]. Untersucht wurde auch, ob adjuvante

Estradiolgaben bei prä- und postmenopausalen Patientinnen mit chronischer Schizophrenie einen rezidivprophylaktischen Effekt haben. Dies konnte leider nicht gezeigt werden [47, 48].

Bei Postpartum-Psychosen konnten Ahokas et al. [29] bei 2 Frauen eine signifikante Besserung durch Östrogengaben erzielen. Sichel et al. [49] zeigten einen prophylaktischen Effekt von postpartalen Östrogengaben bezüglich Psychose-rezidiven.

■ Therapeutische Konsequenzen

Depression in der Perimenopause

Insbesondere bei Depression in der Perimenopause könnte eine Estradiolsubstitution sinnvoll sein. Allerdings gibt es für diese Indikation noch keine Zulassung. Wenn es zusätzliche Indikationen für eine Östrogensubstitution gibt (z. B. Hitzewallungen oder Prophylaxe der Osteoporose), wäre ein solcher Therapieversuch aber gerechtfertigt. Voraussetzung ist selbstverständlich, dass keine Risikofaktoren oder Kontraindikationen für die Östrogensubstitution bestehen, und dass eine gut informierte Frau die Östrogensubstitution wünscht. Bei leichteren Depressionen in der Perimenopause könnte 17- β -Estradiol bei gegebenen Zusatzindikationen noch vor Antidepressiva eingesetzt werden, wie dies Gynäkologen zum Teil schon lange praktizieren. Antidepressiva würden in diesen Fällen nur dann hinzugegeben, wenn eine Estradiolsubstitution alleine nicht ausreichend ist. Bei schwererer Depression sind Antidepressiva auch in der Perimenopause Mittel der ersten Wahl, aber auch hier könnte eine zusätzliche „adjuvante“ Verordnung von 17- β -Estradiol hilfreich sein. In diesem Zusammenhang interessant sind Hinweise, dass Frauen mit Östrogensubstitution besser auf Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor [SSRI]) ansprechen – wahrscheinlich weil beide Substanzen synergistisch die serotonerge Aktivität im Gehirn erhöhen.

Schizophrene Psychosen und Menopause

Was die Menopause bei schizophreniekranken Frauen betrifft, so könnte – insbesondere wenn die Frau auch andere Indikationen für eine Östrogensubstitution hat – die Schizophrenie ebenfalls eine zusätzliche Indikation darstellen: Zum einen wegen der antipsychotischen Effekte, zum anderen aber auch wegen der möglichen positiven Effekte auf Affekt, Aggressivität, Suizidalität und Stressvulnerabilität. Insbesondere letzteres könnte zur Rückfallprophylaxe beitragen. Auch die vermutlich positiven Effekte auf die Kognition könnten bei Schizophrenie äußerst relevant sein, da kleinere kognitive Defizite sich hier zunehmend als Haupthindernis einer erfolgreichen Rehabilitation erweisen. Insbesondere das 17- β -Estradiol scheint hier positive Wirkungen aufzuweisen [7, 50]. Durch die Hormonsubstitution könnten unter Umständen Neuroleptika reduziert werden mit dem positiven Effekt der Reduktion der Neuroleptika-Nebenwirkungen. Nicht zu vernachlässigen ist auch, dass Östrogensubstitution die klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Irritabilität etc. bessern kann. Diese können bei schizophreniekranken Frauen durchaus als Rückfall-provozierende Stressoren gesehen werden; die Substitution kann somit der Reduktion des Rückfallrisikos dienen.

Wichtig ist jedoch, vor einer Intervention Risikofaktoren und Kontraindikationen einer Östrogensatztherapie in Zusammenarbeit mit einem Gynäkologen sehr gut abzuklären. Hier ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar für jeden Individualfall. In Ermangelung einer offiziellen Zulassung kann eine psychische Erkrankung leider bisher nur als zusätzliche Indikation für eine Östrogensatztherapie gewertet werden, wenn auch andere Indikationen vorliegen und selbstverständlich nur, wenn eine Abwägung von Indikationen und Kontraindikationen stattfindet.

Risiken und Kontraindikationen der Östrogengabe

Ausgelöst durch die „One Million Women Study“ [51] und dann die „Women's Health Initiative-“ (WHI-) Studie [52] ist in den vergangenen Jahren eine Kontroverse um die postmenopausale Hormon- (-ersatz-) Therapie [H(R)T] entstanden. Allerdings wurde die Interpretation und vor allem die Verallgemeinerung der Ergebnisse der WHI-Studie zum Teil scharf kritisiert [4, 53]. So wurde in dieser Studie nur die prophylaktische, aber nicht die therapeutische Anwendung von Östrogenen untersucht. Das mittlere Alter der Frauen war bei Behandlungsbeginn mit 63 Jahren extrem hoch. Entsprechend wiesen diese Frauen zahlreiche kardiovaskuläre und andere Risikofaktoren auf. Zahlreiche Konsensusgruppen haben inzwischen trotzdem neue Richtlinien verabschiedet (Überblicken bei [4, 37, 54]). Fazit all dieser Richtlinien ist immer wieder, dass unter Beachtung der Kontraindikationen und der individuellen Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation für jede Frau äußerst sorgfältig zu stellen ist (Tab. 2). Die meisten Fachgesellschaften empfehlen keine langfristige Östrogengabe mehr und betonen das „window of opportunity“: Der Hormonersatz soll unmittelbar in der oder möglichst früh nach Eintritt der Menopause starten. Dann überwiegen die positiven die potenziell negativen Wirkungen.

Tabelle 2: Einige wichtige Effekte der Östrogensubstitution. Mod. nach [4, 52, 53, 55]

Positiv

- Verminderung perimenopausaler Beschwerden
 - Körperlich: weniger Hitzewallungen, genitale Beschwerden und Kollagenalterung (Haut, Gelenke, Bandscheiben)
 - Psychisch: weniger Depression, Irritabilität und emotionale Labilität
- Senkung des Osteoporoserisikos
- Verzögerung kognitiver Störungen bzw. der Alzheimer-Demenz?
- Kardiovaskuläre Protektion? (Falls Beginn unmittelbar nach Menopause)

Negativ

- Endometriumkarzinomrisiko erhöht bei alleiniger Östrogengabe → Wenn Uterus noch vorhanden, nur in Kombination mit Gestagenen verordnen!
- Risiko für Mammakarzinom erhöht? → Nicht bei Risikopatientinnen und nicht länger als 7 Jahre verordnen (oder dann in reduzierter Dosis)!
- Risiko für Thrombose und Schlaganfall erhöht → Nicht bei Risikopatientinnen verordnen!
- Andere kardiovaskuläre Risiken erhöht (koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose)? → Nur innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause beginnen und nicht bei schon bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen!

Vor allem aber sollte in dieser zum Teil ideologisch geführten Debatte unterschieden werden zwischen vorübergehenden Hormongaben aus therapeutischen Gründen – einer Hormonersatztherapie im engeren Sinne etwa bei perimenopausalen Beschwerden – und langfristigen Hormongaben aus prophylaktischen Gründen bei symptomfreien Frauen, etwa zur Vorbeugung von Osteoporose.

In der Psychiatrie geht es aber nicht um einen prophylaktischen Einsatz, bei dem die Sicherheitsanforderungen ganz besonders hoch sein müssen, sondern um den therapeutischen Einsatz bei bestehenden Beschwerden. Hier müssen die Östrogene also lediglich dem Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden, etwa Psychopharmaka, standhalten.

■ Forschungsbedarf

Viele Fragen im Bereich der Anwendung von Östrogenen in der Psychiatrie sind noch offen. So bedarf es zum Beispiel dringend der Forschung bezüglich der besten Art des Hormonersatzes für psychisch Kranke. Das für die Frau natürliche 17- β -Estradiol ist dasjenige, für das neuropsychoprotektive Effekte gezeigt wurden, nicht aber für andere häufig verordnete Östrogene. 17- β -Estradiol wäre also bei psychischen Störungen indiziert. Dabei sollte wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils die transdermale Applikation (z. B. Pflaster oder Gel) bevorzugt werden.

Normalerweise werden die Östrogene mit einem Gestagen kombiniert, um die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms zu verhindern. Gestagene können aber die positiven Effekte der Östrogene bezüglich des psychischen Befindens antagonisieren [31]. Die systemische Gabe von Gestagenen sollte deshalb minimiert werden. Gestagene sollten deshalb nicht oral, sondern am besten über ein Intrauterinpeccar appliziert werden. Auch wäre dringender Forschungsbedarf bezüglich der Kontraindikationen bei therapeutischem Gebrauch und bezüglich der relativen Risiken im Vergleich zu Psychopharmaka gegeben. Weitere Studien müssten sich auf die geringste wirksame Dosis sowie auf die Kombination einer Östrogen- (-ersatz-) Therapie mit Psychopharmaka beziehen, um mögliche Augmentierungsstrategien und Interaktionen zu untersuchen.

■ Schlussfolgerungen

Insgesamt ist zu erwarten, dass die Forschung der künftigen Jahre die empirische Evidenz in diesem Bereich weiter verbessert, sodass ideologische Kontroversen mehr und mehr durch klare, empirisch fundierte Leitlinien ersetzt werden können. Dabei gibt es berechtigte Hoffnung, dass Östrogene als neuro- und psychoprotektive adjuvante Therapiestrategien die traditionelle Psychopharmakotherapie bei psychischen Erkrankungen in Zukunft ergänzen werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

- Östrogene, im Speziellen das 17- β -Estradiol, zeigen neuro- und psychoprotektive Eigenschaften.
- Die Therapie mit Östrogenen könnte deshalb bei der Behandlung psychischer Störungen künftig eine größere Rolle spielen.
- Insbesondere der Ersatz von 17- β -Estradiol in der Prä- und Perimenopause bei depressiven Erkrankungen, aber auch bei Psychosen, scheint erfolgversprechend.
- Die Risiken der Östrogenersatztherapie sind zu berücksichtigen, wurden in den vergangenen Jahren aber zum Teil überschätzt.
- Weitere Forschung über Indikation und Kontraindikation einer Östrogengabe bei psychischen Störungen ist dringend erforderlich.

Literatur:

- Cyr M, Calon F, Morissette M, et al. Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 12–27.
- Goldstein JM, Seidman LJ, O'Brien LM, et al. Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 154–64.
- Oesterlund MK. The role of estrogens in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15: 307–12.
- Riecher-Rössler A, de Geyter C. The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 565–72.
- Vedder H, Behl C. Estrogens in neuropsychiatric disorders: from physiology to pathophysiology. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds). *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders*. Springer, Wien-New York, 2005; 1–30.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074–83.
- Sherwin BB. Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm Behav* 2005; 47: 371–5.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 29–60.
- McEwen B. Interplay between membrane and genomic actions of estrogens. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (Suppl 1): 12.
- Stahl SM. Why drugs and hormones may interact in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 225–6.
- Stahl SM. Effects of estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 317–8.
- Oesterlund MK, Keller E, Hurd YL. The human forebrain has discrete estrogen receptor α messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience* 2000; 95: 333–42.
- Riecher-Rössler A. Estrogens and schizophrenia. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds). *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders*. Springer, Wien-New York, 2005; 31–52.
- Riecher-Rössler A. Oestrogens and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 187–92.

- Kahn L, Halbreich U. Estrogen's effect on depression. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds). *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders*. Springer, Wien-New York, 2005; 145–73.
- Carlson LE, Sherwin BB, Chertkow MH. Relationship between mood and estradiol (E-2) levels in Alzheimer's disease (AD) patients. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55: 47–53.
- Carlson LE, Sherwin BB. Relationship among cortisol (CRT), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS), and memory in a longitudinal study of healthy elderly men and women. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 315–24.
- Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, et al. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 711–20.
- Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101: 485–512.
- Fink G, Sumner BE, Rosie R, et al. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16: 325–44.
- Riecher-Rössler A. Östrogene und gonadale Achse – Implikationen für die Therapie von Frauen mit Schizophrenien. *Nervenarzt* 2003; 74: 398–405.
- Holsboer F. Hormones. In: Hippus H, Winokur G (eds). *Psychopharmacology I*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983; 144–61.
- Lobo RA, Shoupe D, Roy S, et al. Central and peripheral metabolites of norepinephrine and dopamine in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 5: 548–52.
- Maggi A, Perez J. Minireview: role of female gonadal hormones in the CNS: clinical and experimental aspects. *Life Sci* 1985; 37: 893–906.
- McEwen BS, Alves SE, Bullock K, et al. Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 251–9.
- Fink G, Sumner BE. Estrogen and mental state. *Nature* 1996; 383: 306.
- De Battista C, Lawrence Smith D, Schatzberg AF. Modulation of monoamine neurotransmitters by estrogen: clinical implications. *Rev Psychiatry* 1999; 18: 137–66.

- Kulkarni J, de Castella A, Smith D, et al. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996; 20: 247–52.
- Ahokas A, Aito M, Turtiainen S. Association between oestradiol and puerperal psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 167–9.
- Ahokas A, Aito M, Rimón R. Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 166–9.
- Kuhl H. Psychoendokrinologische Einflussfaktoren. In: Riecher-Rössler A, Bitzer J (Hrsg). *Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis*. Elsevier/Urban & Fischer, München-Jena, 2005; 51–62.
- Riecher-Rössler A, Bitzer J. Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. Elsevier/Urban & Fischer, München-Jena, 2005.
- Bergemann N, Riecher-Rössler A. Estrogen effects in psychiatric disorders. Springer, Wien-New York, 2005.
- Riecher-Rössler A. Die Mutter mit postpartaler psychischer Erkrankung – Blues, Depression, Psychose. In: Riecher-Rössler A, Bitzer J (Hrsg). *Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis*. Elsevier/Urban & Fischer, München-Jena, 2005; 375–87.
- Riecher-Rössler A, Kuhl H, Bitzer J. Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung bei Frauen – Eine selektive Übersicht. *Neuropsychiatrie* 2006; 20: 155–65.
- Ahokas AJ, Turtiainen S, Aito M. Sublingual oestrogen treatment of postnatal depression. *Lancet* 1998; 351: 109.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
- Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212.
- Riecher A, Maurer K, Löffler B, et al. Gender differences in age at onset and course of schizophrenic disorders. In: Häfner H, Gattaz WF (eds). *Search for the Causes of Schizophrenia*. Vol. 2. Springer, Berlin-Heidelberg, 1990; 14–33.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 380–6.
- Riecher-Rössler A, Löffler W, Munk-Jørgensen P. What do we really know about late-onset schizophrenia? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 195–208.
- Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, et al. Estrogen – a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 137–44.
- Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 955–60.
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, et al. Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 221–8.
- Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms? *Biol Psychiatry* 2001; 49: 47–51.
- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2005; 73: 357–66.
- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, et al. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophr Res* 2005; 74: 125–34.
- Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, et al. Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 814–8.
- Craig MC, Maki PM, Murphy DG. The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol* 2005; 4: 190–4.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 363: 419–27.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
- Riecher-Rössler A. Psychotic disorders and menopause: the untold story. In: Soares C, Warren M (eds). *The Menopausal Transition – Interface between Psychiatry & Gynecology*. Karger, Basel, 2009; 115–26.

Prof. Dr. med. Anita Riecher-Rössler

Ordinaria für Psychiatrie an der Universität Basel und Chefärztin der Psychiatrischen Poliklinik des Universitätsspitals Basel. Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie und Psychoanalytikerin (DGPP).

Forschungsschwerpunkte: Schizophrenie (v. a. Früherkennung, Spätschizophrenie und Geschlechtsunterschiede bei Schizophrenie einschließlich geschlechtsspezifischer Therapieansätze), Besonderheiten von psychischen Erkrankungen bei Frauen (u. a. Einfluss von Östrogenen und psychosozialen Risikofaktoren).



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
